

· 临床报道 ·

银杏叶提取物股动脉灌注治疗组织坏死期 血栓闭塞性脉管炎临床观察

吴忠隐¹ 王立军² 吴 晔² 郭 伟² 刘小平² 熊 江²

血栓闭塞性脉管炎 (thromboangiitis obliterans, TAO) 是一类累及中小血管, 节段性、炎症性的慢性闭塞性病变, 好发于下肢动脉, 可反复发作, 严重时会导致趾端溃疡、坏疽, 甚至需要截肢。目前认为可能与吸烟、寒冷及免疫状态有关^[1]。TAO 病理表现为血管壁全层无菌性炎症, 管壁增厚阻塞管腔, 并继发局部血栓。其治疗以改善下肢动脉缺血为主。临床上仍有不少患者经过改善动脉血供后疼痛症状仍无法缓解。笔者对 21 例组织坏死期下肢 TAO (necrosis of thromboangiitis obliterans of lower extremities, LEN-TAO) 患者进行银杏叶提取物股动脉灌注治疗, 效果较好, 现报道如下。

资料与方法

1 一般资料 选择解放军总医院血管外科 2011 年 4 月—2015 年 4 月收治的下肢 LEN-TAO 患者。所有病例均行下肢 CTA 明确病变范围。纳入标准: 符合诊断标准^[2]; 有肢体缺血表现, 且处于 III 期 (组织坏死期); 动脉造影可见受累血管处于闭塞或狭窄状态, 而病变近端远端的动脉光滑平整; 患者手术治疗前均给予改善循环药物 (如前列地尔) 静脉或者动脉内注射, 治疗后症状未缓解; 签定知情同意书。排除标准: 术前已发生下肢有感染病灶或过去 5 年内明确有恶性疾病的患者。脱落标准: 拒绝随访评估者; 失联者。不良事件, 包括患者因药物或者 TAO 以外的原因发生死亡、致残或者其他并发症。共收治 26 例患者, 其中 4 例患者术前已发生下肢感染、1 例患者发病前 2 年诊断为肺癌, 21 例 LEN-TAO 纳入治疗组。患者均为男性; 年龄 21 ~ 56 岁, 平均 (32 ± 8) 岁, 其中吸烟患者 20 例, 既往合并高血压病患者 2 例, 冠心病患

者 1 例, 高脂血症 1 例; 病程 1 ~ 28 年, 均生活在黄河以北, 20 例 (95.2%) 有明确吸烟史。双侧病变者 18 例; 病变累及腘动脉 16 例, 股浅动脉 5 例, 合并游走性浅静脉炎 4 例; 均有不同程度间歇性跛行, 术前平均步距 19.8 m; 其中 1 例半足坏死, 20 例足趾坏疽。

2 治疗方法 所有患者均行介入治疗, 选择患肢对侧逆行穿刺入路或左侧肱动脉穿刺入路, 置入 4F 短鞘, 将 4F Cobra 导管置于患侧股总动脉, 双向造影, 明确管腔内闭塞部位、侧枝代偿情况。所有 LEN-TAO 患者术中依次给予尿激酶 20 万 IU (北京赛升药业股份有限公司, 规格: 10 万 IU/支) + 罂粟碱 30 mg (30 mg/支, 沈阳第一制药公司) + 银杏叶提取物注射液 175 mg (17.5 mg/50 mL, 台湾济生化学制药厂股份有限公司) 灌注, 两种药物之间用生理盐水间隔冲管。药物推注后, 再次双向造影评估管腔闭塞部位和侧枝代偿情况。交换短鞘为 4F 110 cm 长鞘, 鞘头端位于动脉闭塞近端。鞘管体外部分用手术贴膜固定后返回病房, 鞘管接微量注射泵: 175 mg 银杏叶提取物 2 mL/h 速度持续泵入。皮下注射低分子肝素钙 4 000 IU [4 000 IU/支, 葛兰素史克 (天津) 有限公司], 12 h 1 次。期间观察患者足趾坏死部位周围炎症情况, 渗出情况, 足趾疼痛评分。连续用药 72 h 后, 再次下肢动脉双向造影, 拔出鞘管。后给予口服银杏叶提取物片 (40 mg/片, 台湾济生化学制药厂股份有限公司) 80 mg, 2 次/日, 阿司匹林肠溶片 100 mg (100 mg/片, 拜耳制药) 1 次/日, 连续 3 个月后评估。继续随访 3 个月, 门诊评估。

3 观察指标及方法 观察患者头疼、胃肠道不适, 皮下、结膜、牙龈、泌尿系及消化道出血的情况, 注意药物不良反应。术前、术后及随访 3 个月、6 个月后分别根据数字评定量表 (numeric rating scale, NRS)^[3] 进行疼痛评分; 根据体检结果进行坏死组织周围炎症评分: 红、肿、触痛分别计 1 分; 记录坏死组织面积、跛行距离、踝肱指数 (ankle brachial index, ABI)^[4]。

作者单位: 1. 河北承德医学院附属医院外二科 (河北 067000);

2. 中国人民解放军总医院血管外科 (北京 100853)

通讯作者: 熊 江, Tel: 15811408832, E-mail: xiongjiangdoc@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20171001.319

4 统计学方法 使用 Excel 2011 软件处理,呈正态分布的计量指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量指标以 $M(95\%CI)$ 表示,计数指标以百分率 (%) 表示。各项临床指标:疼痛评分、炎症评分、坏死组织面积、跛行距离、ABI 采取配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 围手术期情况 21 例 LEN-TAO 患者中,1 例自左侧腋动脉入路,20 例自对侧股动脉入路。手术成功率为 100%,围手术期未出现死亡和手术并发症,所有患者近期均有效果。多数患者在术中疼痛即明显缓解,术后 3~12 h 坏死组织周围皮肤皱缩,炎症范围缩小,疼痛减轻,渗出减少灌注 72 h 坏死组织边界收敛。所有患者术前和 72 h 后两次造影无动脉影像差异。所有患者在住院治疗期间未出现鞘管内血栓形成和出血等并发症。15 例患者术后口服阿司匹林肠溶片、银杏叶提取物片 3 个月。

2 术后随访结果 随访 3 个月患者 15 例,随访 6 个月患者 10 例,脱落患者中均为外地较远的患者,原因是不能继续随访。随访期间未出现手术并发症。多数患者随访 3 个月坏死组织缩小,随访 6 个月坏死组织甚至结痂脱落。

3 患者各时间点临床指标比较(表 1) 患者术后疼痛评分较术前明显降低($P < 0.01$);与随访 3 个月比较,随访 6 个月疼痛评分降低($P < 0.01$);炎症评分在术后明显降低($P < 0.01$),随访期间变化不明显;坏死组织面积在随访 6 个月明显缩小($P < 0.05$);平均跛行距离围手术期变化不明显,随访 6 个月跛行距离明显延长($P < 0.01$);ABI 在术后无明显变化($P > 0.05$)。随访期间未出现治疗相关的并发症,也未出现药物不良反应。

讨 论

目前临床所采取的各种治疗措施对 50% 以上的 III 期 TAO 患者不起作用,临床症状无任何缓解^[4-7]。本研究也发现患者治疗前均给予改善循环药物(如前列

地尔)静脉或者动脉内注射,症状并未缓解,甚至部分患者足趾坏死仍进行性发展。有效缓解临床症状,是治疗 LEN-TAO 的核心问题。笔者认为 TAO 的病理生理改变离不开炎症,炎症的强度决定了症状的严重程度,有效控制炎症、缓解疼痛可能成为缓解 LEN-TAO 症状的关键。在治疗方式的选择上,参照股骨头激素性坏死的介入治疗,用银杏叶提取物鞘内动脉灌注来清除氧自由基,缓解股骨头无菌性坏死,近期疗效明显^[7]。

TAO 存在动脉壁炎症和管腔内继发血栓,尿激酶溶栓后银杏叶提取物清除坏死组织周围炎症的炎症因子和氧自由基;后续银杏叶提取物 72 h 持续泵入继续清除炎症因子和氧自由基,期间给予低分子肝素皮下注射预防鞘管内血栓形成。笔者发现多数患者在术中疼痛即明显缓解,术后早期坏死组织周围炎症改善,渗出减少,伴随疼痛症状减轻,随访期间坏死组织面积缩小,随着时间延长坏死组织结痂脱落,甚至创面愈合。这些临床结果提示,靶病变炎症的减轻,有助于改善局部疼痛症状,为后续扩张血管药物和锻炼治疗创造了条件。这一作用机制,可能与高浓度银杏叶提取物有可能通过清除炎症因子和过度氧自由基有关。本研究未设置对照组,是因为并没有术后持续泵入药物对 LEN-TAO 有效的文献报道,而术后持续泵入生理盐水的空白对照,在有创操作中属于明确的无效干预,也无法通过伦理的认证。

目前临床上对 III 期 TAO 患者所采取的各种治疗措施包括血管重建术等,不能有效改善临床症状^[4-7]。笔者认为对于 LEN-TAO 的短期疗效的评估,并未发现血供改善的明显证据,因为术前和 72 h 后两次造影并未发现动脉影像的差异,也无 ABI 的改变。对部分患者进行术前和 72 h 的经皮氧分压的比对,发现后者甚至低于前者。这一现象也进一步揭示除炎症因子而非扩张血管对缓解症状更有价值。目前多数针对血栓闭塞性脉管炎的临床治疗,都采用扩张血管和改善微循环的方法^[9-11],尚无针对炎症介质治疗的临床研究。

本研究尚存在一些不足。由于术中使用了尿激酶和罂粟碱,因此无法得到银杏叶提取物导致患者症状

表 1 患者各时间点临床指标比较

时间	例数	疼痛评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	炎症评分 (分, $M[95\%CI]$)	坏死组织面积 (cm^2 , $M[95\%CI]$)	跛行距离 (m, $M[95\%CI]$)	ABI ($\bar{x} \pm s$)
术前	21	9.45 \pm 0.31	3.00(3.0,3.0)	2.0(1.3,3.5)	19.8(17.4,25.0)	0.20 \pm 0.05
术后	21	3.57 \pm 0.31*	1.00(1.0,1.0)*	2.0(1.3,3.5)	20.0(18.0,34.8)	0.19 \pm 0.05
3 个月	15	2.75 \pm 0.37	1.00(0.2,1.0)	1.5(1.0,2.8)	75.0(70.2,96.5)	0.21 \pm 0.06
6 个月	10	1.95 \pm 0.18 $\Delta\Delta$	0.25(0.0,1.0)	1.1(0.5,3.0) Δ	262.5(200.0,310.0) $\Delta\Delta$	0.22 \pm 0.09

注:与术前比较,* $P < 0.01$;与随访 3 个月比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

缓解的直接证据。另外尽管所有患者均有症状改善,但无法判断药物治疗 72 h 对炎症因子清除的效果以及停止动脉用药后炎症反复的程度。为了尝试解决这些问题,今后会考虑术中和术后 72 h 只使用银杏叶提取物,而对于动脉用药的时间,需要考虑患者留管的耐受程度、血栓风险等诸多因素,仍需要从实践中选择最合适的方式和时机。

银杏叶提取物动脉内灌注 72 h,对清除 LENTAO 的坏死组织周围炎症因子和氧自由基,缓解疼痛症状有明显效果,该治疗方式给后续步行锻炼创造了条件,联合银杏叶提取物口服治疗 3 个月,患者足趾坏死区域明显缩小甚至愈合。银杏叶提取物治疗组织坏死期血栓闭塞性脉管炎有较好的安全性,可明显改善患者临床症状,提高治愈率。

参 考 文 献

- [1] Pereira de Godoy JM, Braile DM. Buerger's disease and anticardiolipin antibodies[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2009, 10(10): 792-794.
- [2] 赵文光,王嘉桔,张阳,等. 全面提高血栓闭塞性脉管炎的诊断水平[A]. 中国中西医结合会周围血管疾病委员第七届换届暨学术交流会[C]. 北京:中国中西医结合学会, 2009.
- [3] Miró J, Castarlenas E, Huguest A. Evidence for

the use of a numerical rating scale to assess the intensity of pediatric pain[J]. Eur J Pain, 2009, 13(10): 1089-1095.

- [4] 闫波,苏少飞,田玉峰,等. 自体骨髓干细胞移植治疗严重下肢缺血性疾病疗效的影响因素分析[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2016, 8(2): 146-149.
- [5] 谷涌泉,佟铸,郭连瑞. 干细胞移植治疗下肢重度缺血[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2015, 9(1): 8-10.
- [6] 龙军强. 下肢血栓闭塞性脉管炎 31 例介入治疗临床观察[J]. 中国社区医师, 2016, 32(13): 73-74.
- [7] 李彦州,温志国,杜丽苹,等. 中药联合导管药物灌注治疗血栓闭塞性脉管炎 11 例[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(10): 1429-1430.
- [8] 林俊东,徐建成,郑亚明,等. 银杏叶提取物治疗早期股骨头缺血性坏死的疗[J]. 中国医药, 2012, 7(11): 1409-1411.
- [9] 方青波,阿力木江. 盐酸沙格雷酯治疗血栓闭塞性脉管炎的近期疗效[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2014, 21(6): 749-750.
- [10] 黄平,张静,刘婷婷. 脉络宁注射液治疗血栓闭塞性脉管炎 30 例临床观察[J]. 中医药导报, 2016, 22(1): 74-77.
- [11] 程甘露. 参附注射液联合前列地尔注射液治疗血栓性闭塞性脉管炎临床观察[J]. 北方药学, 2015, 12(3): 60-61.

(收稿:2016-09-24 在线:2017-11-16)

责任编辑:赵芳芳

中国中医药信息研究会男科分会 2018 年学术年会暨 第二届中国中西医结合男科高峰论坛征文通知

由中国中医药信息研究会男科分会主办,浙江中医药大学附属第二医院(浙江省新华医院)承办,浙江省性学会协办的中国中医药信息研究会男科分会 2018 年学术年会暨第二届中国中西医结合男科高峰论坛、浙江省性学会性医学专业委员会学术年会将于 2018 年 4 月 20-22 日在杭州瑞立江河汇酒店召开。大会将进行男科及性医学热点聚焦、专家面对面、经方(药)发掘与创新、男科品牌建设、性功能障碍头脑风暴等专题报告。现将征文通知如下。

征文内容 (1)信息技术在男科学中的应用;(2)中医、中西医男科诊疗新技术、新方法、新进展;(3)男科疾病(男性不育症、前列腺疾病、性功能障碍等)基础和临床研究;(4)性医学、生殖医学、心理学等男科相关学科的研究进展;(5)特色疗法治疗男科疾病的临床经验和体会;(6)历代男科文献的发掘、整理与继承;(7)其他与男科学相关的论文。

征文要求 (1)论文未公开发表,来稿应为 500~1000 字论文摘要,包括研究目的、方法、结果和结论等内容,请勿写成过于简短的“内容提要”形式,不要附图表,并写明作者姓名、工作单位、通讯地址、邮政编码、联系电话及电子邮箱;(2)论文一律用 Word 文档格式排版,宋体,小 4 号字,1.5 倍行距;(3)参会论文均采用网上投稿,论文发送电子邮箱至 zyyxx-nk@126.com(稿件收到会自动回复),请在电子邮件主题栏注明“男科征文”字样,征文截稿日期为 2018 年 2 月 28 日(以邮件发送时间为准)。

联系方式 浙江中医药大学附属第二医院(浙江省新华医院)泌尿外科,黄晓军,电话:0571-85288275;天津中医药大学第一附属医院男科,耿强,电话:022-27432592;中国中医科学院西苑医院男科,王福,电话:010-62835134;成都中医药大学第二附属医院男科,俞旭君,电话 028-85229280 转 214;首都医科大学附属北京中医医院,韩强,010-52176045。